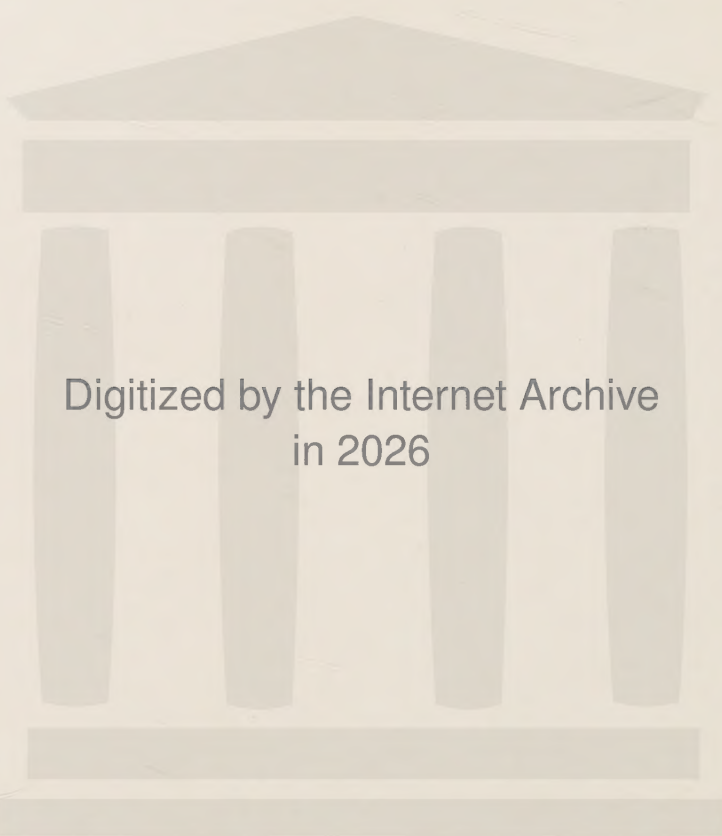


VERÄNDERUNGEN DER VIGILANZ WÄHREND INTRAVENÖSER VINCAMIN - INFUSIONEN

Eine EEG - Untersuchung

Bernhard Ebner

1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554013_0038

Aus der EEG-Abteilung (Prof. Dr. J. Kugler)
der Psychiatrischen Klinik (Prof. Dr. H. Hippus)
der Universität München

VERÄNDERUNGEN DER VIGILANZ WÄHREND
INTRAVENÖSER VINCAMIN - INFUSIONEN

Eine EEG - Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernhard Ebner
aus München

München 1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippus
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Januar 1983



INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. PROBLEM	1
II. METHODE und MATERIAL	2
1) Versuchsablauf	2
2) Auswertung	4
3) Statistik	5
III. RESULTATE	
1) Vergleich der Mittelwertskurven Vincamin - Placebo	5
a) EEG-Stadien	5
b) Okulogramme	8
c) Pulsfrequenz	9
d) Delta-Wellen, Rho-Wellen, Theta-Gruppen	10
2) Vergleich der Vigilanz-Mittelwertskurven von 1.Versuch und 2.Versuch	12
3) Vergleich der Vigilanzindices	13
4) Statistische Ergebnisse	17
IV. DISKUSSION	19
V. ZUSAMMENFASSUNG	21

I. PROBLEM

Vincamin ist der Hauptwirkstoff des zu der Familie der Apocynaceen gehörenden Kleinen Immergrüns (*Vinca minor* L.). Vincamin ist ein Indolalkaloid, das von Schlitter und Furlenmeier (1) 1953 erstmals isoliert wurde. 1960 gelang es Trojanek (2) und 1962 auch durch Massenspektroalanalysen Janot und Le Men (3) die chemische Struktur von Vincamin aufzuklären.

Strukturformel: Abb 1

Bruttoformel : $C_{21}H_{26}N_2O_3$

Molekulargewicht : 354,43
(4)

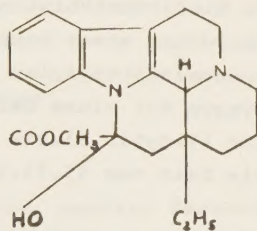


Abb. 1

Das therapeutische Einsatzgebiet von Vincamin betrifft die Behandlung zerebraler metabolischer Störungen. Wie Solti (5), Espagno (6) und Baldrighi (7) feststellten, bewirkt Vincamin eine Zunahme der Hirndurchblutung, insbesondere in mangelperfundierte Arealen (Depresseux (8), Herrschaft (9), Kohlmeier (10), Heiß (11)). Vincamin steigert auch den Sauerstoffverbrauch des Gehirns (Solti (5), Espagno (6), Arbus (12), Baldrighi (7)). Ein weiterer Effekt von Vincamin besteht nach Van Laere (13) in einer Verbesserung des aeroben Gehirnstoffwechsels, wodurch die Lactat- und Pyruvatbildung im Gehirn abnimmt und die arterio-venöse Glukosedifferenz ansteigt. Diese Wirkungen von Vincamin treten jedoch nur bei pathologischen Stoffwechselstörungen des Gehirns auf.

Zur Klärung des Problems, welche Änderungen der zerebralen Aktivität unter pathologischen Bedingungen nach Vincamingaben auftraten, wurden elektroencephalographische Vigilanzbestimmungen bei Patienten durchgeführt, die zur stationären Behandlung zerebraler Leistungsmängel in der Psychiatrischen Klinik der Universität München aufgenommen wurden.

II. METHODE UND MATERIAL

1) Versuchsablauf

Zur Vincaminbehandlung wurden sechzehn weibliche und vier männliche Patienten ausgewählt, die die klinischen Symptome zerebraler Minderdurchblutung aufwiesen. Die Untersuchung wurde in der Anordnung einer Doppel-Blind-Studie durchgeführt. Nach einem Randomisierungsplan erhielt jeder Patient im Abstand von ca 2 Tagen bei einem der Versuche den Wirkstoff, beim anderen Placebo (Tabelle 1). Die Dauer der Untersuchung erstreckte sich auf die Zeit vom 13.11.1978 bis zum 8.5.1980.

Tabelle 1 : Daten der Probanden und Randomisierungsplan

Name	Alter	Vp	Vers	Inf	
Ab, Ma	1	1	Vinc		
			Plac		
Kü, A	2	1	Vinc		
			Plac		
Gö, Ru	3	1	Plac		
			Vinc		
Bü, Ma	4	1	Plac		
			Vinc		
Reb, Lu	5	1	Vinc		ausgeschieden
			Plac		
Sch, Ge	6	1	Plac		
			Vinc		
De, Wi	7	1	Vinc		ausgeschieden
			Plac		
Me, Ba	8	1	Vinc		ausgeschieden
			Plac		
Ka, Ma	9	1	Vinc		ausgeschieden
			Plac		
Ob, Ma	10	1	Plac		ausgeschieden
			Vinc		
Ma, Ba	11	1	Vinc		ausgeschieden
			Plac		
Wo, Hi	12	1	Vinc		
			Plac		

St,In	13	1	Plac	
		2	Vinc	
Se,Ir	14	1	Plac	ausgeschieden
		2	Vinc	
We,Ma	15	1	Vinc	
		2	Plac	
Si,Kr	16	1	Plac	
		2	Vinc	
Ra,E	17	1	Vinc	
		2	Plac	
Res,A	18	1	Plac	
		2	Vinc	
Ma,E	19	1	Vinc	ausgeschieden
		2	Plac	
Me,Jo	20	1	Vinc	
		2	Plac	

Vp; Versuchsperson Nr. , Vers : erster bzw. zweiter Versuch ,
 Inf : verabreichte Infusion Plac; Placebo Vinc: Vincamin

Bei jedem Versuch wurde folgender Versuchsablauf eingehalten :

5 min Vorlauf

15 min Infusion von Kochsalzlösung

45 min Infusion von Wirkstoff oder Placebo

5 min Nachinfusion

70 min

Die Infusionsflaschen waren äußerlich nicht zu unterscheiden und enthielten entweder nur 250 ml physiologische Kochsalzlösung oder 40 mg Vincamin. Alle Infusionsflaschen waren nach dem verschlossen aufbewahrten Verteilungsschlüssel paarweise nach Versuchsperson und Versuchstag beschriftet.

Mit einem 12-Kanal-Mehrfachschreiber wurden auf den ersten acht Kanälen das EEG, auf einem Kanal das EKG (Extremitätenableitung I) und auf einem Kanal als Okulogramm die Augenbewegungen (durch Klebeelektroden an den äußeren Augenwinkeln) aufgezeichnet. Die Papiergeschwindigkeit betrug 15 mm/s. Die gesamte Registrierdauer erstreckte sich bei jedem Versuch über 70 Minuten.

2) AUSWERTUNG

EEG und Okulogramm wurden visuell in 40s-Epochen ausgewertet. Zum Berechnen und graphischen Darstellen der Vigilanzindices diente das von Kugler (14) modifizierte Schema nach Loomis (15) (Tabelle 2). Für jede 40s-Epoche wurden die Mittelwerte der jeweiligen Daten errechnet und in Vigilosomnogrammen graphisch dargestellt. Von den Raschen Augenbewegungen (RAB) und den Langsamen Augenbewegungen (LAB) wurden nur solche berücksichtigt, die eine für jedes Okulogramm besonders bestimmte Mindestamplitude überschritten. Beim EKG wurde in jeder 40s-Epoche ein repräsentativer R-R-Abstand gemessen, nur bei Extrasystolen der größte und der kleinste Abstand. Alle Vigilanzstadien, RAB, LAB und Pulsfrequenzen wurden für jeden Versuch graphisch dargestellt und in Übersichtstabellen zusammengefaßt.

Rechtschaffen	Dement und Kleitman	Loomis	Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG-Wellenmuster		Indexschlüssel						
							Führendes Kennzeichen	Reaktion							
NON-REM	1	I	A	1		Subvigilanz	A ₀ A ₁ A ₂	okzipital, Normvariante	Vis. Blockade-Reaktion (VBR)	A ₀ =0					
								B	2a 2b 2c	very slight sleep	Schläfrigkeit	B ₀ B ₁ B ₂	α-niedrig vereinzelt	VBR verringert, VBR paradox	A ₁ =1 A ₂ =2
													α-niedrig bis mittelhoch	niedrige Vertex-Wellen	B ₁ =4
													α-mittelhoch, spärlich	hohe Vertex-Wellen	B ₂ =5
	2	II	C	3	light sleep	leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	α-hoch, 30% der Zeit	K-Komplexe	C ₀ =6 C ₁ =7 C ₂ =8					
								α-hoch, 50% der Zeit			α-hoch, langsam, kontinuierlich				
	3	III	D	4	moderately deep sleep	mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	β-bis 30% der Zeit	breite K-Komplexe	D ₀ =9 D ₁ =10 D ₂ =11					
								β-bis 50% der Zeit			β-bis 80% der Zeit				
	4	IV	E	5	very deep sleep	tiefer Schlaf	E	α-kontinuierlich	keine	E=12					
					Narkose, Koma	F	periodisch langsame Gruppen / niedrige Strecken	keine							
REM	V	O		early morn. sleep	rasche Augenbewegung	B/REM	niedrig, rasch A ₁ -B ₂ mit Augenbewegung	z.T. keine z.T. Vertex-Wellen							

Tab.2 Einteilung der Schlafstadien und Indexschlüssel zur numerischen Auswertung

Analog den RAB und LAB wurden für α -, δ -, θ -Wellen auch Indexwerte zur Bewertung herangezogen und einzeln graphisch dargestellt.

Zur Auswertung standen von den zwanzig Versuchspersonen nur zwölf zur Verfügung, da acht Versuchspersonen aus verschiedenen Gründen ausschieden (thrombosierte Vene nach Placebo in Versuch I, Versuch II verweigert, etc.).

3) STATISTIK

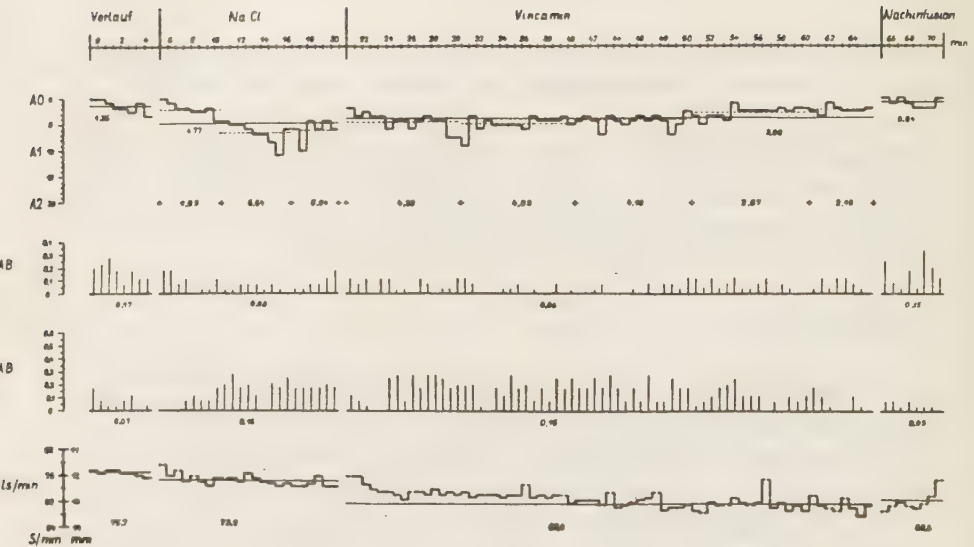
Vigilanzmittelwerte, RAB, LAB und Pulsfrequenzen wurden einem statistischen Test unterzogen. Zu diesem Zweck wurden die Einzelwerte der jeweiligen Parameter getrennt nach Placebo und Vincamin in 10-Minuten-Epochen zusammengefaßt. In einem T-Test für verbundene Stichproben wurde geprüft, ob bei den jeweiligen Parametern signifikante Unterschiede bestehen. Als Nullhypothese dient die Annahme, daß sich die Meßwerte im Mittel nicht voneinander unterscheiden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf $p \leq 0,01$ festgesetzt. Bei 11 Freiheitsgraden müßte der signifikante Unterschied zwischen Placebo und Vincamin auf dem 1%-Niveau (in der Medizin üblich) bei einem T-Wert von 3,1058 liegen (16).

III. R E S U L T A T E

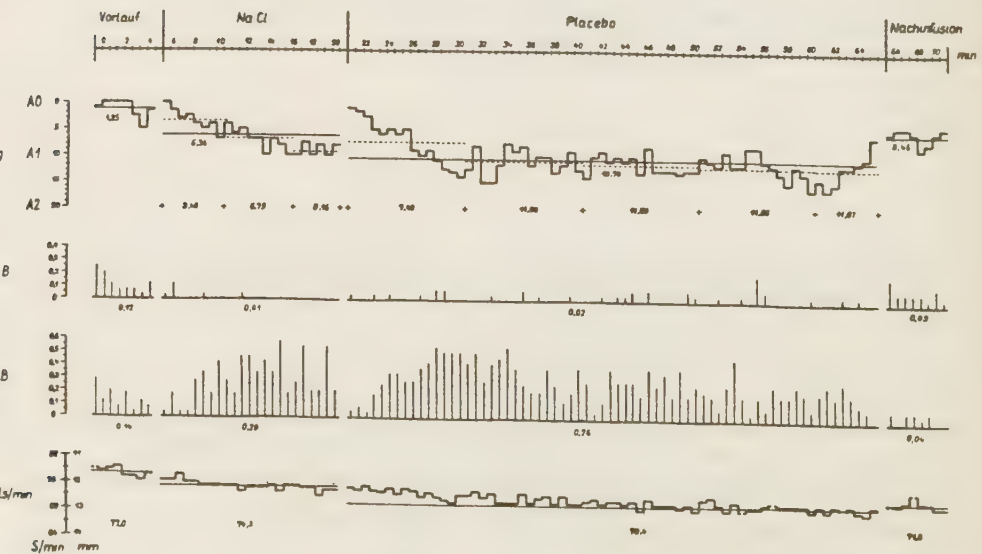
1) Vergleich der Mittelwertskurven Vincamin - Placebo

a) EEG - Stadien

Unter Zuhilfenahme des eröffneten Verteilungsschlüssels wurden die Mittelwerte aller Vigilanzindices für 12 Versuche mit Vincamin und 12 Versuche mit Placebo getrennt errechnet und dann graphisch dargestellt (Abb. 2a und 2b).



bb. 2a Mittelwerte von VigilanZ (Vig), RAB, LAB und Pulsfrequenz
für Vincamin



bb 2b Mittelwerte von VigilanZ , RAB', LAB und Pulsfrequenz
für Placebo

Zur besseren Vergleichsmöglichkeit der Vigilanzen wurden die Mittelwerte von Vincamin - und Placeboversuch zusammen in einer graphischen Darstellung gegenübergestellt (Abb. 3).

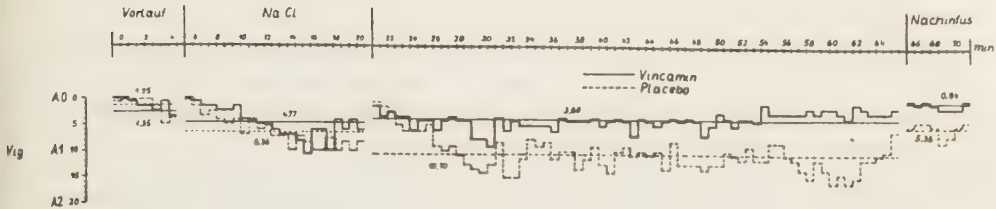


Abb.3 Vigilanz Mittelwerte für Vincamin und Placebo (2x12 Versuche)

Bezüglich der Vigilanz ergab sich dabei Folgendes :

- (1) In den ersten 20 Minuten (Vorlauf und NaCl-Infusion) zeigten beide Gruppen von Untersuchten ungefähr die gleiche Einschlaf tendenz. Nur von der 18. Minute bis zur 20. Minute bestanden größere Unterschiede.
- (2) Von der 20. bis zur 26. Minute bestand sowohl während der Vincamin- wie während der Placeboinfusion die gleiche Einschlaf tendenz (= Vigilanzabnahme). Während die Vincamin-kurve sich danach jedoch in einem bestimmten Vigilanzniveau hielt (Ausnahme : 29. - 31. Minute) und nach der 55. Minute kontinuierlich stieg, fiel die Vigilanzkurve während der Placeboinfusionen besonders zur 30. Minute noch weiter ab. Dies wird besonders deutlich bei der Gegenüberstellung der in Dekaden aufgeteilten Vigilanzmittelwerte (Abb. 4).

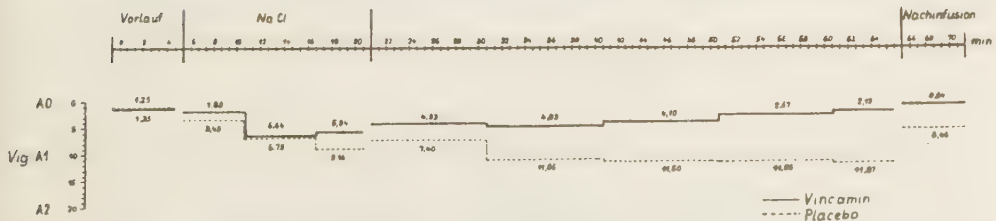


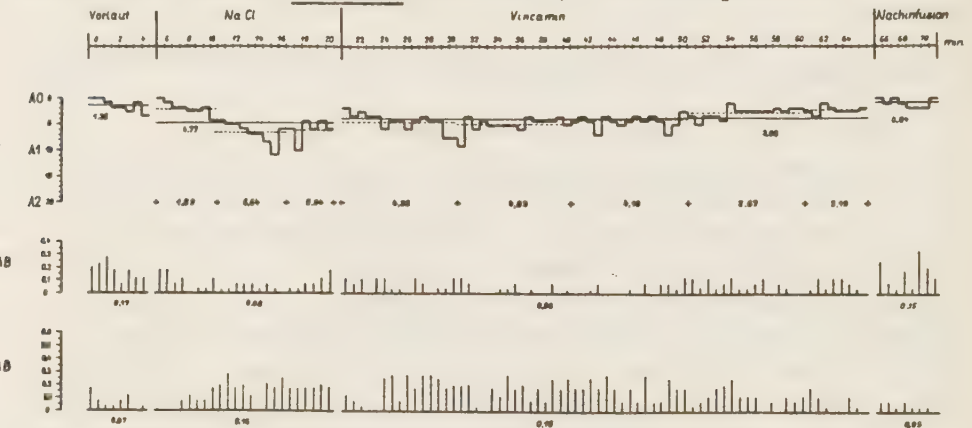
Abb.4 Vigilanzmittelwerte in Dekaden aufgeteilt

- (3) Erst in der Zeitspanne von der 62. bis zur 65. Minute stieg die Placebokurve wieder an.
- (4) Während der Nachinfusion verliefen die beiden Vigilanzkurven annähernd parallel, wobei die Placebokurve beträchtlich unter der Vincaminkurve verlief und somit noch länger anhaltende Subvigilanz ausdrückte.

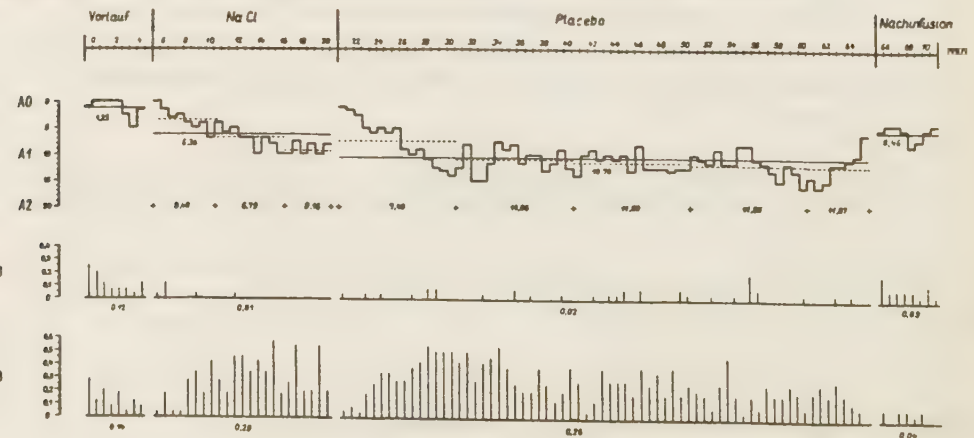
b) Okulogramme

Rasche Augenbewegungen (RAB) und Langsame Augenbewegungen verhalten sich reziprok zueinander (Abb.5).

Mittelwerte während Vincamininfusionen (12 Versuchspersonen)



Mittelwerte während Placeboinfusionen (12 Versuchspersonen)



Während der Einschlafperiode fallen die Werte der RAB, während die LAB - Werte steigen. Die Steigerung der LAB - Werte tritt oft schon kurz vor der Vigilanzabnahme ein.

c) Pulsfrequenz

- (1) Die Pulsfrequenzkurve während der Vincaminifusion zeigt nur zwischen der 22. und 24. Minute, das heißt 2 Minuten nach Beginn der Infusion, einen stärkeren Abfall als während der Placeboinfusion (Abb.6). Bis zur 70. Minute senken sich beide Kurven annähernd gleichartig. Im Mittel besteht ein geringer Unterschied der Pulsfrequenz zwischen Vincamin (69/min) und Placebo (70,4/min).
- (2) Extrasystolen (= - -) traten während der Vincamininfusion vermehrt auf, und zwar bei 6 Patienten (Vp 4, 12, 13, 15, 18, 20). Beim Auftreten der Extrasystolen bestand kein Unterschied, ob Vincamin den Patienten gleich am ersten Versuchstag oder erst am zweiten Versuchstag infundiert wurde. Während der Placeboinfusion bestanden sie nur bei 2 Patienten (Vp 13, 20).

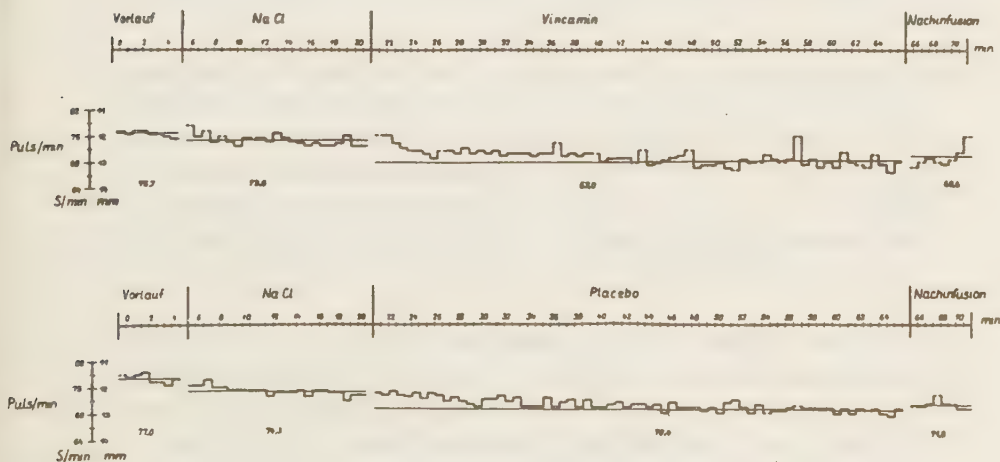


Abb.6 Pulsfrequenzmittelwerte von Vincamin (oben) und Placebo (unten)

d) δ -Wellen, ρ -Wellen, θ -Gruppen

- (1) Gruppen von δ -Wellen (Delta-) traten in der gesamten Versuchsreihe nur bei einem Patienten (Vp 20) sowohl bei Vincamin- als auch bei Placeboinfusion bilateral und diffus auf. Sie waren zu Beginn der Ableitung häufiger als im späteren Verlauf. (Abb.7)

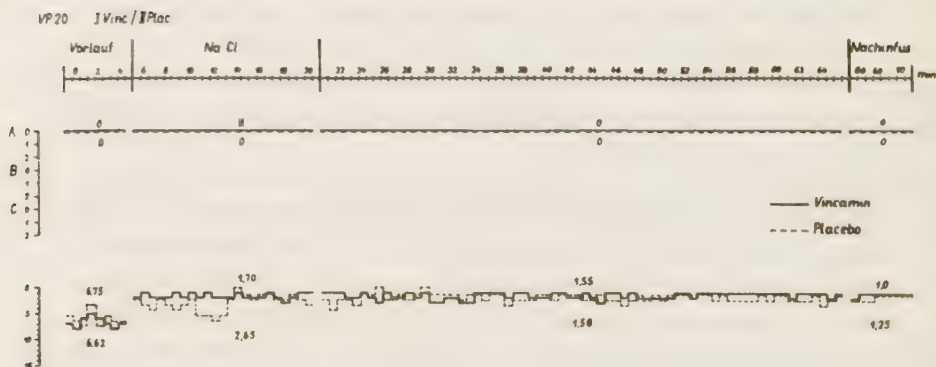
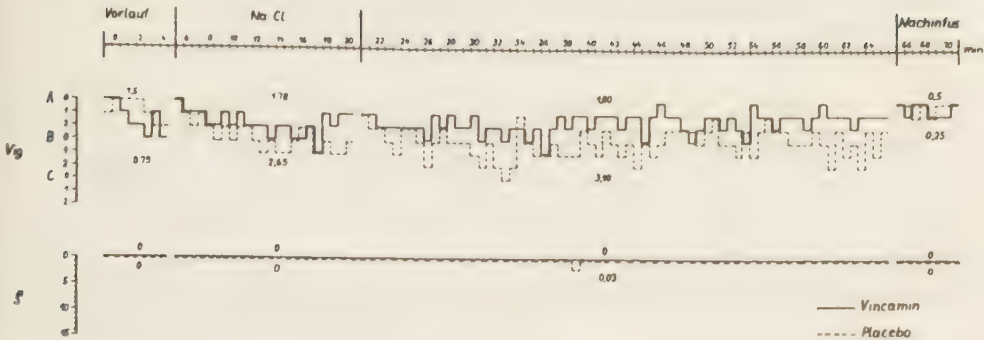


Abb.7 Delta - Wellen bei Vp 20

- (2) ρ -Wellen (Rho-) sind nach Kugler (14) im Schlaf auftretende Serien niedriger, steiler, positiver Wellen über den Okzipitalregionen (auch als Lambdoid-Wellen bezeichnet). Nur bei 2 Patienten (Vp 15, 17) traten in Schlafstadien Rho-Wellen auf, dies aber jeweils nur bei Placebogabe (Abb.8). Während der Vincamininfusion hatten diese Patienten geringere oder keine Vigilanzschwankungen.
- (3) θ -Gruppen (Theta-) mit regelmäßigen 6-7/s-Wellen treten im Wachzustand auf und sind nicht gleichbedeutend mit den in den Schlafstadien B und C zu findenden diffusen Theta-Wellen (14). Bei den Vincamin- und Placeboversuchen zeigten sich bei 9 Patienten (Vp 1, 2, 3, 4, 6, 12, 13, 16, 17) Thetagruppen, wobei die Theta-Gruppen bei allen 9 Patienten während Placebogabe, bei 7 Patienten auch während der Vincamininfusion auftraten und bei 2 Versuchspersonen (Vp 1, 17) während der Vincamingabe fehlten (Abb.9).

Rho-Wellen

VP 15 Vinc/Plac



VP 17 Vinc/Plac

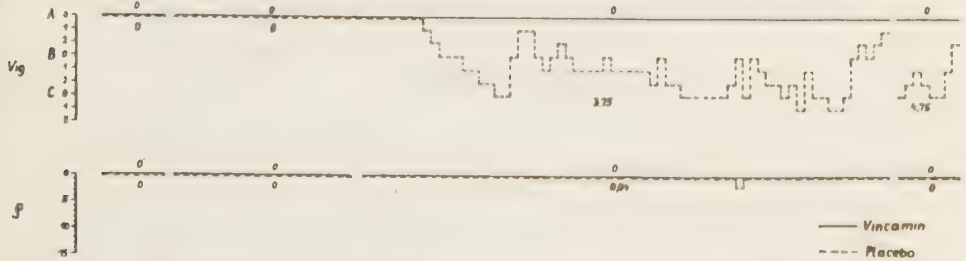
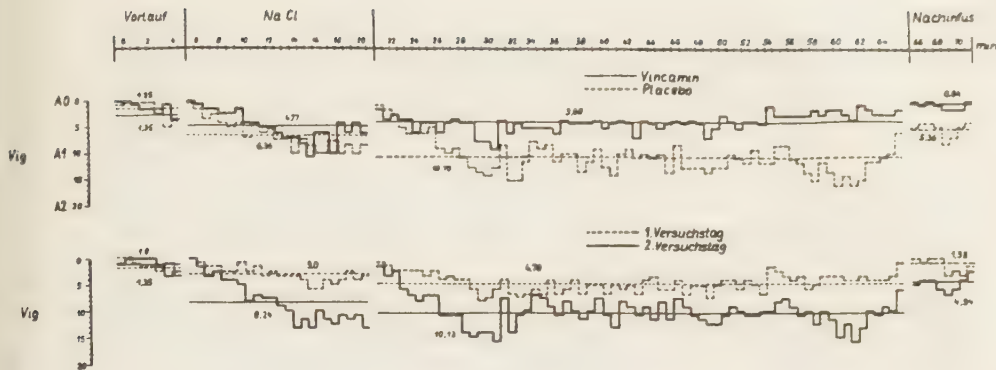


Abb. 8 Rho - Wellen bei Vp 15 (oben) und Vp 17 (unten)



Vp	Vincamin	Placebo	1.Versuch	2.Versuch
1	0	51	0	51
2	59	73	59	73
3	32	29	29	32
4	5	0	0	5
6	10	30	30	10
12	8	76	8	76
13	13	95	95	13
15	109	257	109	257
16	42	26	26	42
17	0	251	0	251
18	39	21	21	39
20	0	0	0	0
VIS	317	909	377	849
VIM	26,42	75,75	31,42	70,75

Tab.3 Vigilanzindices,Vigilanzsummen (VIS) und Vigilanzmittelwerte (VIM) (Vp = Versuchsperson Nr.)

Aus Tabelle 3 ist zu ersehen , daß

4 Versuchspersonen am 2.Versuchstag nach Gabe von Vincamin (A)

5 " " " " " " Placebo (B)

2 " " 1.Versuchstag " " " Placebo (C)

0 " " " " " " Vincamin (D)

einen höheren Vigilanzindex aufweisen als am Versuchstag mit dem anderen Mittel. Bei Vp 20 bestand kein Unterschied zwischen Vincamin und Placebo bzw. zwischen 1.Versuchstag und 2. Versuchstag.

Bei Addition der Indexzahlen innerhalb jeder Gruppe ergab sich:

(A) Versuchsprs. 3,4,16,18 Vincamin/2.Versuch VIS=118

(B) " 1,2,12,15,17 Placebo /2.Versuch VIS=708

(C) " 6,13 Placebo /1.Versuch VIS=125

(D) " keine Vincamin/1.Versuch VIS=0

Eine höhere Vigilanzindexsumme bedeutet dabei eine größere Einschlaf tendenz.

Bestätigt werden diese Aussagen auch durch die graphische Gegenüberstellung von Vincamin und Placebo, wobei jeweils zwischen 1. Versuchstag und 2. Versuchstag unterschieden wurde (Abb.11).

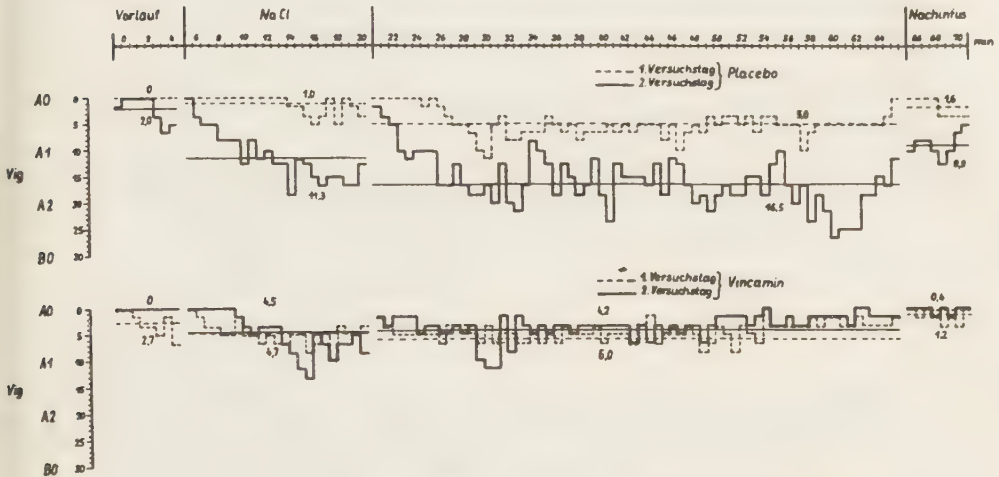


Abb.11 Vigilanz - Mittelwertskurven aus 2x6 Vincaminversuchen und 2x6 Placeboversuchen

Aus den Vigilanzindexsummen ist zu ersehen, daß:

- (1) Patienten, die am 1. Versuchstag Placebo erhielten, eine wesentlich höhere Aufmerksamkeitsspannung (= niedrigere Vigilanzindexsumme) aufwiesen als die Patienten, die am 2. Versuchstag Placebo erhielten.
- (2) Patienten, die am 2. Tag Vincamin bekamen, eine höhere Vigilanzindexsumme aufwiesen als Patienten, die am 1. Tag Vincamin erhielten.

Aus den Vigilanz-Mittelwertskurven (Abb.11) ist ersichtlich, daß:

- (3) während Placebogabe die Kurve des 2. Versuchstages sich schneller senkt und auch ein wesentlich tieferes Niveau beibehält als die Kurve des 1. Versuchstages.
- (4) während Vincamingabe beide Kurven in ihrem Verlauf nur gering differieren und somit nur ein geringer Unterschied zwischen 1. und 2. Versuchstag besteht.

Eine andere Kombination von Kurven nach folgendem Schema stellt die Graphik in Abb.12 dar.

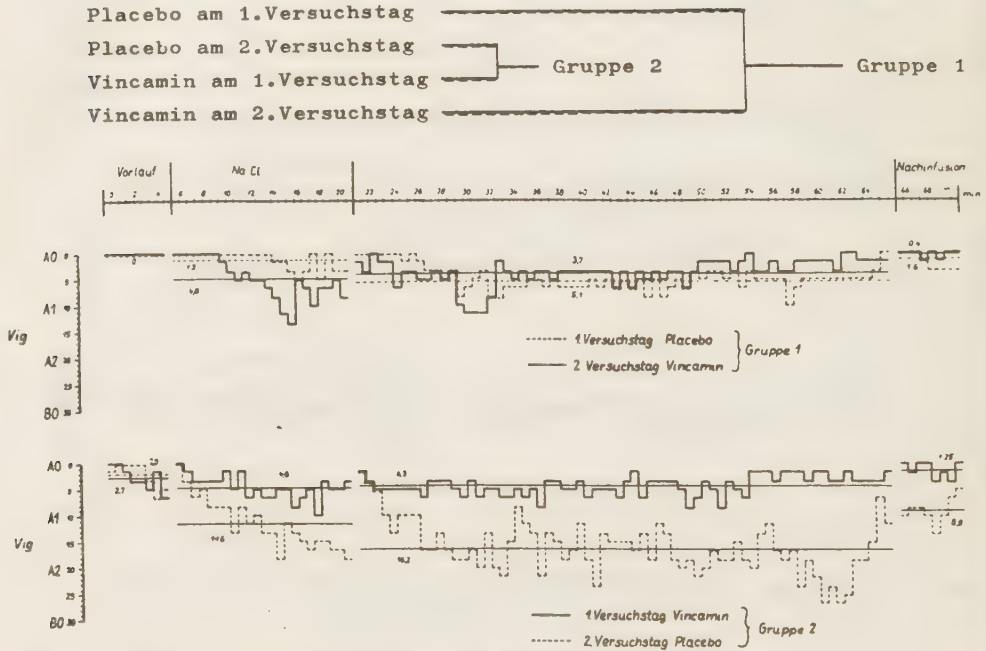


Abb.12 In Gruppen eingeteilte Vigilosomnogramme

Die graphische Darstellung in Gruppen läßt Folgendes erkennen :

- (5) In Gruppe 1 setzt die Vigilanzabnahme nach Vincamingabe etwas früher ein als nach Placebo, zeigt die Vincamin-kurve im Vergleich zur Placebokurve eine geringgradig höhere Aufmerksamkeitsspannung (mit Ausnahme von der 29. bis zur 30.Minute) und gegen Ableitungsende erreicht die Vincamin-kurve früher das Ausgangsverhalten. Die stärkere Einschlafneigung am 2.Versuchstag wird durch die nachfolgende Vincamininfusion aufgehoben und die Aufmerksamkeits-spannung über das Placeboniveau gehoben.
- (6) Bei Gruppe 2 besteht zu Beginn am 2.Versuchstag ebenfalls eine stärkere Einschlafneigung als am 1.Versuchstag. Ab der 22.Minute tritt jedoch während der Placeboinfusion am 2. Versuchstag eine starke Vigilanzabnahme ein, während die Vincamin-kurve vom 1.Versuchstag ein relativ konstantes Vigilanzniveau bis zum Ableitungsende beibehält.

- (7) Vincamin erreicht sowohl in Gruppe 1 (3,7) als auch in Gruppe 2 (4,3) ähnlich niedrige Vigilanzmittelwerte.
- (8) Bei Placebo differieren die Vigilanzmittelwerte zwischen 1.Versuchstag und 2.Versuchstag beträchtlich und zeigen in beiden Fällen eine geringere Aufmerksamkeitsspannung und stärkere Einschlafneigung als bei Vincamin.
- (9) Aus dem Verlauf der Placebokurve in Gruppe 2 kann auf eine Gewöhnung an die Untersuchungsbedingungen geschlossen werden, die die Patienten am 2.Tag besser entspannen läßt und darüberhinaus zu einer ausgeprägten Vigilanzabnahme führt. Dies dürfte auch der Grund für die schon zwischen der 5. und 20.Minute auftretende Vigilanzabnahme sein.

Nebenwirkungen traten während der Untersuchungen nicht auf, subjektive Zustandsänderungen wurden von den Patienten am Ende der Untersuchung nicht berichtet.

4) Statistische Ergebnisse

a) Vigilanz

Für die Vergleiche der Unterschiede zwischen den 12 Vigilanzmittelwerten eines jeden 10-Minutenabschnittes nach Beginn der Infusion liegt bei 11 Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$ die Signifikanzschranke bei 3,1058 und bei $p \leq 0,02$ beträgt sie 2,718.

In allen Dekaden zwischen der 21. und 65.Minute wurde die 1%-Signifikanzschranke überschritten. Allerdings erfolgte das in der ersten Dekade nach Beginn der Wirkstoff- oder Placeboinfusion in der 21.Minute mit einem T-Wert von 3,75 nur knapp. In den übrigen Dekaden bestand bezüglich der Vigilanz ein eindeutig signifikanter Unterschied zwischen Vincamin und Placebo.

b) Pulsfrequenz

Unter den Kautelen von a) war die Pulsfrequenz in allen berechneten Dekaden während Vincamin signifikant niedriger als während Placebo.

c) Rasche Augenbewegungen

Bei den Raschen Augenbewegungen bestand nach Beginn der Infusion nur in den ersten 10 Minuten und den letzten 5 Minuten ein signifikanter Unterschied zwischen Vincamin und Placebo. Die Dekaden 2,3 und 4 erreichten nicht einmal die 2%-Schranke.

d) Langsame Augenbewegungen

Zwischen der 10. und 30. Minute post infusionem unterschieden sich Vincamin und Placebo signifikant. In den letzten 5 Minuten wurde mit einem T-Wert von 2,7556 nur die 2%-Schranke überschritten.

e) Theta-Gruppen, Delta-Wellen, Rho-Wellen

Bei den Theta-Gruppen bestanden nur für die 2. und 3. Dekade signifikant höhere Placebo-Werte.

Bei den Delta- und Rho-Wellen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Vincamin und Placebo.

IV. D I S K U S S I O N

1) Pharmakodynamik

a) Vigilanz

Vergleicht man die Vigilanz-Mittelwertskurven von Vincamin und Placebo (Abb.3), ist bei Vincamin ab der 26. Minute (= 6 Minuten nach Infusionsbeginn) ein höheres Vigilanzniveau festzustellen. Wie aus Abb.12 ersichtlich, besteht kein wesentlicher Unterschied, ob Vincamin am 1. Versuchstag oder am 2. Versuchstag verabreicht wurde. Daraus kann man schließen, daß Vincamin dem Eintritt von Vigilanzschwankungen und Übergängen in Subvigilanz und Schlaf entgegenwirkt und einen Effekt hat, der dem von vigilanzstabilisierenden Substanzen vergleichbar ist.

b) Pulsfrequenz

Beim Vergleich der Pulsfrequenz-Mittelwertskurven (Abb.6) wird deutlich, daß Vincamin die Pulsfrequenz gegenüber Placebo nicht wesentlich senkt. Der geringere Frequenz-Mittelwert bei Vincamin dürfte durch die größere Frequenzabnahme in den ersten Minuten der Infusion bedingt sein. Vincamin scheint somit einen geringen cardioinhibitorischen Effekt zu haben, der auch mit einer stärkeren Neigung zum Auftreten von Extrasystolen verbunden ist.

2) Gewöhnungseffekte

a) Vigilanz

Bei Placebogabe tritt am 2. Versuchstag ein Gewöhnungseffekt ein (III.3(2)), der zu einer ausgeprägten Vigilanzabnahme führt.

Für das Maximum der Vigilanzabnahme bei Vincamin um die 30. Minute in Gruppe 1 (Abb.12), das auch eine Auswirkung

auf die Gesamt-Vigilanz-Mittelwertskurven zeigt (Abb.3), muß auch bei Vincamin am 2.Versuchstag ein gewisser Gewöhnungseffekt angenommen werden.

b) Pulsfrequenz

Aus dem stetigen Absinken der Pulsfrequenz-Mittelwertskurven (Abb.6) kann ebenfalls auf einen Gewöhnungseffekt bei den Pulsfrequenzen geschlossen werden. Dieser Gewöhnungseffekt tritt sowohl bei der Vincamin- als auch bei der Placeboinfusion auf.

3) Ableitungsbedingungen

Die Versuche fanden in einem geräuscharmen Ableitungsraum statt, in dem die Patienten auf einer Untersuchungs- liege eine möglichst bequeme, ruhige Rückenlage einnehmen sollten. Durch den Ausschluß störender äußerer Einflüsse zeigten die Patienten bis zur 30. Minute eine Entspannungszunahme. Bis zur 50. Minute behielten sie ein annähernd gleiches Vigilanzniveau bei. Ab der 50. Minute trat bei den Patienten wahrscheinlich durch die erzwungene ruhige Rückenlage eine Aufmerksamkeitsspannungszunahme und dadurch ein Angleich an das Ausgangsverhalten ein.

Ein ähnlicher Effekt zeigte sich bis zur 30. Minute auch bei den Pulsfrequenzen, indem sie bis zu diesem Zeitpunkt stetig niedrigere Werte erreichten. Bis zur 65. Minute fielen die Pulsfrequenzen im Gegensatz zur Vigilanz weiter ab und stiegen erst dann wieder.

Ein vergleichbarer Effekt wie bei der Vigilanz oder der Pulsfrequenz ist bei den Okulogrammen nicht ersichtlich.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

- 1) Unter den Bedingungen einer Doppel-Blind-Studie erhielten 20 Patienten intravenöse Infusionen von 40mg Vincamin und Placebo binnen 45 Minuten. Dabei wurde eine 70 Minuten dauernde EEG-Ableitung durchgeführt. Ausgewertet konnten jedoch nur die Vigilosomnogramme von 12 Patienten werden, da 8 Patienten wegen Undurchführbarkeit der Kontrolluntersuchung von der Beurteilung ausgeschlossen werden mußten.
- 2) Bei den Untersuchungen wurden das EEG, das Okulogramm und das EKG registriert. Diese polygraphischen EEG-Kurven dienten zum Aufzeigen von Vigilosomnogrammen mit der graphischen Verlaufsdarstellung ausgewählter Meßgrößen.
- 3) Während der Infusion von Vincamin zeigten die Vigilosomnogramme gegenüber Placebo ab der 6. Minute eine höhere Vigilanz.
- 4) Die Pulsfrequenz sank nach Beginn der Infusion von Vincamin in den ersten Minuten relativ rasch. Im weiteren Verlauf war die Pulsfrequenz nur etwas geringer als während der Placeboinfusion.
- 5) Man kann aus den Vergleichen auf einen pharmakodynamischen Effekt von Vincamin schließen, der dem Auftreten von spontanen Vigilanzschwankungen entgegengerichtet und mit einer geringen Cardiocinhibition und Förderung von Extrasystolen verbunden ist.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Schlitter E., Furlenmeier
Vincamin, ein Alkaloid aus
Vinca Minor L.
Helv. Chim. Akta 36/7 (1953)
2017-2020
- 2) Trjanek J., Strouf O., Holubek J., Cekan Z.
Structure of Vincamine
Tetrahedron Letters 20 (1961)
702 - 706
- 3) Janot M.M., Le Men J., Gosset J., Levy J.
Degradation de la vincamedine et
configuration absolue des alcaloides
apparentes.
Bulletin de la Societ  Chimique
de France (1962) 1079 - 1081
- 4) Steinbach D., M ller H.
Untersuchungen zur Dosierungsgenau-
igkeit und Wirkstofffreisetzung von
Vincaminhandelspr paraten
Pharmazeutische Zeitung 122. Jahrgang
Nr 46 (1977) 2067 - 2073
- 5) Solti F. et al.
Cor et Vasa 6 (1964) 138
- 6) Espagno J., et al.
Application d'un protocole original
  l'étude de l'action de la Vincamine sur le métabolisme cérébral.
Supplément à la Revue de Médecine
de Toulouse 6 (1973) 515 - 520

7) Baldrighi V., et al.

Riv. Pat. Clin. (Pharma) 27
(1972) 349

8) Depresseux J. C.

Étude de l'action hémodynamique
cérébrale de la Pervincamine.
Europ. Neurol. 17 (1975) 100 - 107

9) Herrschaft H., et al.

Arzneimittelforschung/Drug Research
27 (I) (1977) 1278

10) Kohlmeier K.

Arzneimittelforschung/Drug Research
27 (I) (1977) 1285

11) HeiB W. D., et al.

Wirkung von Vincamin auf die Hirn-
durchblutung in Abhängigkeit von
der Applikationsgeschwindigkeit.
Arzneimittelforschung/Drug Research
27 (I) (1977) 1291

12) Arbus L.

Circulation cérébrale et drgues
Neuro-Chirurgie 15 2 1969
Médecine Practicienne 478
(1972) 147

13) Van Laere E.

Étude métabolique de la Vincamine.
Acta neurol. Belg. (1978) 96

14) Kugler J.

Elektroencephalographie in Klinik
und Praxis

G. Thieme Verlag Stuttgart

3. Auflage 1981 32 - 55

15) Loomis A. L.

Cerebral states during sleep as
studied by human brain potentials
J. exper. Psychol. (1937) 21

16) Überla K.

Biomathematik

ISB Universität München SS 1976

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für
die Überlassung des Themas und für seine
Ratschläge und Anleitungen.

Mein herzlicher Dank gilt auch allen Mit-
arbeitern des EEG-Labors für ihre stets
tatkraftige Unterstützung.

L E B E N S L A U F

- 1950 am 26. Dezember in München als zweites Kind von Dr. med. Josef Ebner, Arzt für Allgemeinmedizin, und Elfriede Ebner, geb. Huther, geboren
- 1957-1962 Volksschule an der Werdenfelsstraße in München
- 1962-1971 Theresien-Gymnasium in München
- 1971 Abitur
- 1971-1976 Studium der Rechtswissenschaften an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
- 1976 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
- 1982 Staatsexamen

